

W1796-01

TABLET DECOMPOSING AGENT AND MANUFACTURE

Patent number: JP58018322
Publication date: 1983-02-02
Inventor: PAORO SHIII TSURUBIANO
Applicant: NAT STARCH CHEM CORP
Classification:
- **international:** A61K9/20; A61K47/00
- **european:** A61K9/20H6F4; C08B30/12; C08B31/00B
Application number: JP19820117057 19820707
Priority number(s): US19810286411 19810724

Also published as:

-  EP0070970 (A2)
-  US4369308 (A1)
-  EP0070970 (A3)
-  EP0070970 (B1)

Report a data error here

Abstract not available for JP58018322

Abstract of corresponding document: **US4369308**

Starches useful as tablet disintegrants consist essentially of a free-flowing, crosslinked and pregelatinized starch powder having a moisture content of about 12% by weight or less. The starch is characterized by its uniformly swollen, virtually non-birefringent granules, by a swelling value in cold water of above 3 ml. and below 25 ml., and by an acid viscosity breakdown of 400 B.U. or less, all of which are correlated to this disintegration performance. The better starch disintegrants (i.e. the more highly crosslinked) have swelling values of 18 ml. or less and show little or no breakdown (0-150 B.U.). The modified starches may be used in any tabletting method (e.g. direct compression or granulation), typically in amounts of about 10% by weight or less.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑫ 特許公報 (B2)

昭63-7531

⑤Int.Cl.⁴
A 61 K 47/00
9/20識別記号
336
厅内整理番号
A-6742-4C

⑩⑪公告 昭和63年(1988)2月17日

発明の数 3 (全14頁)

⑬発明の名称 錠剤崩壊剤及びその製造法

⑫特願 昭57-117057

⑫公開 昭58-18322

⑬出願 昭57(1982)7月7日

⑬昭58(1983)2月2日

優先権主張 ⑭1981年7月24日⑬米国(US)⑬286411

⑭発明者 パオロ・シイー・ツル
ビアノ アメリカ合衆国ニュー・ジャージー州サマービル・バーナード・ストリート70⑮出願人 ナショナル・スター
チ・アンド・ケミカル・コーポレイション アメリカ合衆国ニュー・ジャージー州ブリッジウォーターフайнダー・アベニュー10

⑯代理人 弁理士 江崎 光好 外1名

審査官 柿沢 恵子

1

2

⑭特許請求の範囲

1 約12重量%以下の水分含量を持ち、かつ冷水不溶性の顆粒状澱粉原料から誘導された、自由に流れる、架橋されかつ予備糊化された低膨潤性澱粉粉末から主として成る、圧縮された錠剤用の崩壊剤において、該澱粉粉末が

(a) 均一に膨潤された、本質的に非複屈折の顆粒、

(b) 約3mlより大きく、約25mlより小さい冷水膨潤値、及び

(c) 約400ブラベンダー単位以下の酸粘度低下 (ただし酸粘度低下は、9重量%の澱粉粉末 (無水の澱粉として) 及び1重量%の冰酢酸を含む水性分散物を室温から95°Cに加熱し、粘度ピークに達するまで95°Cに保持し (ただし1時間たつて粘度ピークに達しないならそれ以上加熱しない。)、粘度ピークに達した後さらに10分間95°Cに保ち、そしてこの10分後の最終粘度を記録し、ピーク粘度と最終粘度の差をもつて酸粘度低下とすることにより測定され (ただし粘度ピークが得られない場合は酸粘度低下をゼロと考える。); 但し、上述の測定は700cm⁻¹の感度のカートリッジを持つブラベンダービスコノアミログラフにより行われる。) を持ち、

該澱粉粉末が、液体中に置かれたとき錠剤を効果

的に崩壊させることを特徴とする崩壊剤。

2 澱粉原料がコーン澱粉、ワキシイコーン澱粉、ポテト澱粉、又はタビオカ澱粉であり、かつ澱粉粉末が約6~10重量%又はそれ以下の水分含量と約4~18mlの冷水膨潤値を持つ特許請求の範囲第1項記載の崩壊剤。

3 澱粉原料がコーン澱粉であり、澱粉粉末が約4~12mlの冷水膨潤値を持つ特許請求の範囲第2項記載の崩壊剤。

4 澱粉粉末が150ブラベンダー単位以下の酸粘度低下と10ml以下の冷水膨潤値を持つ特許請求の範囲第3項記載の崩壊剤。

5 約12重量%以下の水分含量を持ち、かつ冷水不溶性の顆粒状澱粉原料から誘導された、自由に流れる、架橋されかつ予備糊化された低膨潤性澱粉粉末から主として成る、圧縮された錠剤用の崩壊剤であつて、該澱粉粉末が

(a) 均一に膨潤された、本質的に非複屈折の顆粒、

20 (b) 約3mlより大きく、約25mlより小さい冷水膨潤値、及び

(c) 約400ブラベンダー単位以下の酸粘度低下 (ただし酸粘度低下は、9重量%の澱粉粉末 (無水の澱粉として) 及び1重量%の冰酢酸を含む水性分散物を室温から95°Cに加熱し、粘度

ピークに達するまで95°Cに保持し（ただし1時間たつて粘度ピークに達しないならそれ以上加熱しない。）、粘度ピークに達した後さらに10分間95°Cに保ち、そしてこの10分後の最終粘度を記録し、ピーク粘度と最終粘度の差をもつて酸粘度低下とすることにより測定され（ただし粘度ピークが得られない場合は酸粘度低下をゼロと考える。）；但し、上述の測定は700cm⁻¹の感度のカートリッジを持つプラベンダービスコ／アミログラフにより行われる。）を持ち、該澱粉粉末が、液体中に置かれたとき錠剤を効果的に崩壊させるところの崩壊剤を作る方法において、

- (a) 冷水不溶性の顆粒状澱粉原料を水の存在下で架橋及び予備糊化し、
- (b) もし必要なら、架橋され予備糊化された澱粉を約12重量%以下の水分含量に乾燥し、そして
- (c) 最後に、架橋され予備糊化された澱粉を粉末化して、錠剤化に適した粒子大きさを持つ低膨潤性澱粉粉末とすることを特徴とする方法。

6 架橋をオキシ塩化リン又はトリメタリン酸ナトリウムを用いて行い、予備糊化と乾燥を架橋された澱粉の水性スラリーのドラム乾燥により行う特許請求の範囲第5項記載の方法。

7 澱粉原料を同時的に架橋、予備糊化及びドラム乾燥する特許請求の範囲第5項記載の方法。

8 碎けやすくなく、硬い圧縮された錠剤を作る方法において、活性成分、バインダー、崩壊剤、及び場合により滑剤及び希釈剤の錠剤化混合物を作ること、該崩壊剤が約12重量%以下の水分含量を持ち、かつ冷水不溶性の顆粒状澱粉原料から誘導された、自由に流れる、架橋されかつ予備糊化された低膨潤性澱粉粉末から主として成る、圧縮された錠剤用の崩壊剤であつて、該澱粉粉末が

- (a) 均一に膨潤された、本質的に非複屈折の顆粒、
- (b) 約3mmより大きく、約25mmより小さい冷水膨潤値、及び
- (c) 約400プラベンダー単位以下の酸粘度低下（ただし酸粘度低下は、9重量%の澱粉粉末（無水の澱粉として）及び1重量%の冰酢酸を含む水性分散物を室温から95°Cに加熱し、粘度ピークに達するまで95°Cに保持し（ただし1時間たつて粘度ピークに達しないならそれ以上加

熱しない。）、粘度ピークに達した後さらに10分間95°Cに保ち、そしてこの10分後の最終粘度を記録し、ピーク粘度と最終粘度の差をもつて酸粘度低下とすることにより測定され（ただし粘度ピークが得られない場合は酸粘度低下をゼロと考える。）；ただし、上述の測定は700cm⁻¹の感度のカートリッジを持つプラベンダービスコ／アミログラフにより行われる。）を持ち、該澱粉粉末が、液体中に置かれたとき錠剤を効果的に崩壊させるところの崩壊剤から成ること、及び該澱粉が錠剤圧縮の前の任意の時点で錠剤化混合物に加えられることを特徴とする方法。

9 澱粉粉末が、オキシ塩化リン又はトリメタリン酸ナトリウムで架橋されドラム乾燥されたコーン澱粉、ワキシイコーン澱粉、ポテト澱粉、又はタピオカ澱粉から誘導され、該澱粉粉末が約6～10重量%又はそれ以下の水分含量、10ml以下の冷水膨潤値及び150プラベンダー単位以下の酸粘度低下を持つものである特許請求の範囲第8項記載の方法。

10 崩壊剤が、錠剤化混合物全重量に対して10重量%以下の量で加えられる特許請求の範囲第8項記載の方法。

発明の詳細な説明

25 本発明は、錠剤崩壊剤としての使用に適する低膨潤性澱粉に関する。また本発明は、適当な澱粉粉末を作るための方法に関する。さらに本発明は、澱粉崩壊剤を含む圧縮された錠剤、及び湿式顆粒化、乾式顆粒化又は直接圧縮により錠剤を作ることに関する。

30 錠剤は通常、望む医薬的、栄養的又は化学的効果を達成するのに十分な量で存在する活性成分の他に、賦形剤と呼ばれるいくつかの不活性物質から成る。これら賦形剤は一般に、それらの機能に従つて分類される。すなわち希釈剤（バルキング剤及び充填剤とも云われる。）、成分を固めるバインダー、錠剤が液体環境に置かれたときにはばらばらになる、すなわち活性成分を放出するのを助ける崩壊剤、及び圧縮された錠剤を型及び打抜き具

35 40 から離れやすくする滑剤である。加えて、錠剤は錠剤化プロセスを改善するための他の物質を含みうる。たとえば流れを改善するためにグライダンクが加えられ、また打抜き具にフィルムが形成されるのを防ぐために接着防止剤が加えられる。他

の任意的成分は、染料、香料、甘味料及び酸化防止剤である。

崩壊剤は、直接圧縮錠剤化法が用いられる場合、乾いた成分に直接加えられる。乾式又は湿式顆粒化錠剤化法が用いられる場合、崩壊剤は顆粒化の前に（顆粒内部的に）、又は顆粒化の後に（顆粒外部的に）加えられることができ、あるいは一部は顆粒内部的にそして一部は顆粒外部的に加えられることができる。

現在用いられている崩壊剤は、天然澱粉、変性澱粉、ガム、セルロース誘導体、微結晶セルロース、アルギン酸塩、粘土、起泡混合物、及び酵素である。これらのうち澱粉が、いくつかの欠点にも拘らず最も広く用いられている。

崩壊剤としての澱粉は、バインダー又は希釈剤としての澱粉と混同されてはならない。なぜなら各々の用途には、異つた特性が要求されるからである。さらに、崩壊剤として要求される特性は、採用される錠剤化法に依存しうる。

希釈剤として有用な、非変性の天然澱粉は、高含量（すなわち10～20%）で用いられなければ崩壊剤としてあまり有効ではない。それは、胃液又は腸液中で見られる温度で水に曝されたとき、極めて僅かしか膨潤しない。このことは、体積の僅かの増加という結果をもたらし、これは結局、錠剤を固める力を弱め、従つてそれをばらばらにする。

バインダーとして満足な、熱処理された非顆粒澱粉は、崩壊剤としては不満足である。それは熱処理されそしてペーストとして加えられるか又はドラム乾燥により糊化され得る（ドラム乾燥された澱粉は、しばしば予備糊化澱粉と云われる）。熱処理された又は糊化された澱粉は容易には分散しない；それは迅速に水和する傾向があり、多くの場合、錠剤表面に粘着性のフィルムを形成し、従つて崩壊を助けるための錠剤中への水の浸透を妨げる。

澱粉の崩壊特性を改善するために、澱粉の冷水膨潤特性を変える種々の試みがなされてきた。それは、澱粉の化学的及び物理的変性を含む。化学的誘導は、冷水膨潤性の、冷水可溶性のもとのままの顆粒澱粉たとえばリン酸化澱粉、硫酸化澱粉、及びカルボキシメチル澱粉を作る（米国特許No.3034911、1962年5月15日、I.K.McKeeら）。

助的熱エネルギーを用いる又は用いない圧迫による物理的変性は、部分的に冷水膨潤性、冷水可溶性の澱粉を作る。これは直接的圧縮錠剤化のためのバインダー崩壊剤として有用であるとして特許請求されている（米国特許No.3622677及び4072535、各々1971年11月23日及び1978年2月7日、W.P.Shortら）。この物理的変性は、顆粒構造を破壊し、複屈折の及び非複屈折の顆粒、複屈折及び非複屈折顆粒の集塊物及び破片ならびに完全に可溶化された澱粉の混合物をもたらす。

本発明は、冷水中で低膨潤性でありかつ任意の錠剤化で作られる圧縮された錠剤において崩壊剤として有用な、変性澱粉を与える。

本発明において澱粉の変性は、冷水不溶性の顆粒澱粉を水の存在下で架橋し、予備糊化し、もし必要なら架橋され予備糊化された澱粉を乾燥し、そして次に白色の自由に流れる澱粉粉末を与えるために乾燥澱粉を粉末化することにより達成される。この変性された澱粉粉末は、乾燥状態でも水性分散状態でも事実上複屈折顆粒を含まない。なぜなら顆粒の縫合は、予備糊化の間に均一にかつ部分的に（不完全に）膨潤されているからである。予備糊化の間のこの制御された膨潤は、原料澱粉を比較的多量の架橋剤で処理することにより可能になる。適当な変性澱粉粉末は、その非複屈折性、冷水中での低い膨潤性、及び最高の酸粘度低下限界を特徴とする。これらすべては、その崩壊剤としての性能に関連づけられる。澱粉は、約3mlより大きくかつ約25mlより小さい膨潤値、及び400B.U.（プラベンダー単位）又はそれより小さい酸粘度低下（時間経過によるピーク粘度からの減少として定義される。）を持つ。プラベンダー法手順及び膨潤テストについては後述する。

変性澱粉粉末は、湿式顆粒化及び直接圧縮の双方で作られた錠剤において、迅速な崩壊時間を示す。この迅速な崩壊は、変性澱粉粉末の有利な特性、とくに毛管能力と組合せられた、制御された低膨潤性の二元的挙動から派生すると信じられる。この新規な崩壊剤は、慣用の糊化した澱粉粉末と同じ程度には膨潤しない。慣用の糊化した澱粉粉末は、もしそれが崩壊剤として用いられるに、あまりに速く膨潤しそしてゼラチン状物質又は外被を錠剤の外周に形成し、これは錠剤がさらに水を吸収することを妨げる。本発明の変性澱粉

粉末は、錠剤の体積のかなりの増加を起すために十分な程に膨潤し、しかし錠剤の多孔構造をふさぐことがなく、あるいは自体の毛管能力を失うことがない。同時に起る崩壊剤の体積増加及び連続的毛管挙動が、錠剤内に巨大な力を起し、そして迅速な崩壊を起す。

変性澱粉粉末を含有する圧縮された錠剤はまた、活性成分、バインダー、好ましくは滑剤、及び場合により希釈剤をも含む。それは、慣用の錠剤化法のいずれででも作られることができる。その優れた崩壊時間に加えて、本錠剤は、良好な硬さ及び満足な貯蔵安定性を示す。

本発明の澱粉崩壊剤を作るのに適する澱粉原料は、コーン、ポテト、スイートポテト、小麦、米、サゴ、タピオカ、ワキシイメイズ、ソルガム、高アミロスコーンなどの任意の植物源から作られることができる。また、任意のこの原料から誘導された転化生成物たとえば酸及び／又は熱の加水分解作用により作られたデキストリン；酸化剤たとえば次亜塩素酸ナトリウムでの処理により作られた酸化澱粉；酵素転化又は温和な酸加水分解により作られた流動性つまりウス手ノリ澱粉；及び、エーテル及びエステルのような澱粉誘導体も含まれる。澱粉原料は、本質的に顆粒状澱粉でなければならない。

変性澱粉の製造においては、澱粉原料は、澱粉分子の間で架橋を形成し得る任意の架橋剤と反応させられる。典型的な架橋剤は、薬品又は食品での使用を認められているものたとえばオキシ塩化リン、可溶性メタリン酸塩、エピクロルヒドリン、直鎖ジカルボン酸無水物、アジピン酸-酢酸無水物、及びアクリレインである。しかし他の公知の架橋剤たとえばホルムアルデヒド、塩化シアヌル、ジイソシアネード、ジビニルスルホンなどは、洗剤及び漂白剤における場合のように錠剤が服用されるのでなければ、用いられることがある。好ましい架橋剤は、トリメタリン酸ナトリウム及びオキシ塩化リンである。

架橋反応それ自体は、架橋澱粉を作るための文献に記載された標準的手順に従つて実施されうる (Handbook of Water-Soluble Gums and Resins の 第 22 章 "Starch and Its Modifications" 第 22 : 26 ~ 30 ページ、Rokert L. Davidson(編集) Mc Graw-Hill Book

Co., ニューヨーク 1980)。用いられる正確な反応条件はもちろん、用いられる架橋剤ならびに澱粉原料のタイプ、反応処理量などに依存するであろう。選択される条件は、高度に架橋された(すなわち低膨潤性の) 澱粉を与えるのに十分でなければならない。

良く知られているように、天然のコーン澱粉が慣用の手段(すなわちドラム乾燥)により予備糊化される場合、顆粒の多くが完全に破壊される。なぜなら熱処理の間に顆粒が最高度の膨潤に達し、そして次に剪断力又は長びかせた熱処理のもとで粘度低下するからである。冷水に混合されると、この予備糊化された澱粉は膨潤しそして、澱粉の天然源に依存して、それは完全に分散されさえする。架橋され予備糊化された澱粉は、架橋が澱粉顆粒を強くし、顆粒の膨潤を防ぎそして予備糊化の間に顆粒の破壊を妨げる故に、熱処理の間に又は剪断力のもとで粘度低下しない。もし架橋の程度が適当に制御されると、冷水と混合された時に僅かにのみ膨潤する変性澱粉を得ることが出来る。

同じ種類及び同じ量の架橋剤で処理された種々の澱粉原料で得られる膨潤値は、顆粒の大きさ及び成分(つまりアミロース及びアミロペクチン)が予備糊化の間に膨潤に影響する故に、大きく異なる。従つて、架橋され予備糊化された澱粉粉末を膨潤値のみで特徴づけることは難しい。適当な澱粉粉末を特徴づける付隨的方法は、架橋され予備糊化された澱粉を特徴づけるために食品工業で一般に用いられる酸ブラベンダー手順による。酸粘度低下は、架橋度の尺度、従つて水中での膨潤(又は粘度)の尺度であり、そして圧縮された錠剤における澱粉粉末の崩壊性能と関連づけられる。すなわち本発明の崩壊剤として有用な新規な澱粉粉末は、次の特性の総てを持たねばならない；すなわち一様に膨潤した、事実上非復屈折の顆粒、約 3 ml より大きくかつ 25 ml より小さい冷水膨潤値、及び 400 B.U. 以下の酸粘度低下。好ましい変性澱粉粉末は、小さな粘度低下を示すか又は粘度低下を示さず(0 ~ 150 B.U.)、かつ 18 ml 好ましくは 10 ml 以下の膨潤値を持つ。

典型的には架橋は、要求される量の架橋剤を、要求される温度(約 20 ~ 50°C) 及び pH(約 8 ~ 11)、架橋剤に依存する。希水酸化ナトリウム溶液

で調節される。) で水性澱粉サスペンション(約35~41%固形分)に加えることにより行われる。反応の完了後にpHは、希釈した鉱酸で4.5~6に調節される。反応条件は、もし予備糊化段階が別途に分離して実施されるべきであるなら未糊化澱粉を与えるように選択される。

好ましくは予備糊化段階は、架橋段階の後に行われる; しかしそれは、架橋及び乾燥段階と同時に行われることができる。後者の方法は、架橋剤(たとえばトリメタリン酸ナトリウム)を含む水性澱粉分散物をドラム乾燥する。すなわち架橋と予備糊化をインサイトに(その場で)行うことにより達成されうる(米国特許No.4219646、1980年8月26日、R.W.Rubens)。天然澱粉をまず予備糊化し、次に注意深く制御した条件下でたとえば有機溶媒又は高濃度の塩を含む水を用いて、架橋により膨潤を減少させることができる; しかしこの方法は通常コストがかかり、澱粉の回収がしばしば困難である。予備糊化段階を行う他の機械的手段たとえばスプレー乾燥、フラッシュ乾燥、押し出しなどは、もし当業者が望むなら用いられることができる。しかし、ドラム乾燥が最も経済的かつ効果的であり、従つて好ましいということを留意すべきである。

ときには、押し出しにおけるように、架橋及び予備糊化段階の後に変性澱粉の水分含量がさらに減少されるべきであるかも知れない。このために、典型的な乾燥手段たとえば炉乾燥、減圧乾燥、フラッシュ乾燥、スプレー乾燥及び凍結乾燥が用いられ得る。架橋され、予備糊化された乾燥澱粉は、約12重量%以下、好ましくは約7~10重量%又はそれ以下の水分含量を持たねばならない。一般に水分含量が低ければ低いほど、崩壊剤としての性能は良い。

ドラム乾燥プロセスから得られる変性澱粉は、薄い、固体のシートの形態であり、これは次に他の錠剤成分の粒子径と相容性の粒子径に粉末化される。好ましくは澱粉は、微細な粒子径、典型的には、少くとも約98%が100メッシュ(0.0059インチ)を通過し、少くとも約80%が200メッシュ(0.0029インチ)を通過し、かつ約35~50%が325メッシュ(0.0017インチ)を通過するよう粉末化される。

本明細書で用いるメッシュ数は、米国標準篩を

云うものとする。通常、粒子が細かければ細かいほど良い; しかし極めて微細な粒子径が常に望ましいとは限らない。粗い錠剤成分を用いる場合、極めて微細に粉末化した崩壊剤は、当初均一な混合物を形成しうるが、しかしぬるに層に別れるつまり不均一な混合物を与える。このことは、総ての種類の崩壊剤について該当する。典型的には粉末化段階は、Roymond, Fitzmill又はMikro-Pulverizerのようなハンマーミルで行われる。

5 10 15 20 25 30 35 40

崩壊剤として変性澱粉粉末を含有する圧縮された錠剤は、任意の錠剤化方法すなわち湿式顆粒化、乾式顆粒化(たとえばスラッギング)、又は直接圧縮により作られることができる(これら錠剤化法を検討した“The Theory and Practice of Industrial Pharmacy”の318~323ページ、L.Lachman, H.A.Lieberman, 及びJ.L.Kanig(編集)、Lea and Febiger、フィラデルフィア、ペンシルバニア、1970年)。

簡潔に云えば、典型的な湿式顆粒化に含まれる工程は、成分を混合すること、顆粒化溶液を作ること、成分を顆粒化溶液と徹底的に混合して練粉を作ること、湿った物体を篩で粗く篩うこと、得られた湿った顆粒を乾燥すること、乾燥した顆粒を篩で篩うこと、滑剤を加えること及び錠剤へと圧縮することを包含する。崩壊剤は、錠剤内部的に及び/又は錠剤外部的に加えられることができる。他の湿式顆粒化法もまた本発明で用いられ得る。

スラッギング(小塊)化に含まれる工程は、粉末化された成分を混合すること、混合物を硬いスラッギングへと圧縮すること、スラッギングを小さくして顆粒とすること、篩うこと、崩壊剤及び滑剤を加えること、及び混合物を錠剤へと圧縮することである。もし望むなら、崩壊剤又はその一部は、顆粒化に先立つて加えられることができる。水分含量の適当な調節は、混合物の錠剤化特性を改良するために必要なら又は望まれるなら、調製の間に行われ得る。

好ましくかつ最も経済的な直接圧縮は、僅か二つの工程つまり乾いた成分を混合すること及び混合物を錠剤へと圧縮することのみを必要とする。

本発明の澱粉崩壊剤を含む圧縮された錠剤で用いられる活性成分は、変性澱粉粉末と相容性の活性成分総てを含み、薬学活性成分を包含する。

活性成分の特定の性質は重要ではないが、しかし非薬学活性成分たとえば粉末化助剤、染料、殺虫剤及び食料もまた用いられ得る。

バインダーの選択は、必要な結合力、及び他の錠剤化成分、もしそれが薬であれば特に活性成分とバインダーとの相容性に依存する。湿式顆粒化では典型的バインダーは、天然ガム、ゼラチン、澱粉のり、糊化澱粉、及びセルロース化合物たとえばメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムを包含する。それらは、他の錠剤化成分との混合の前に又は後に湿らせられる。典型的にはそれらは、水で湿らせられる。しかし或るものは、適当な溶媒で湿らせられることができる。直接錠剤化に用いるのに適したバインダーは限られる。一塩基性、二塩基性及び三塩基性リン酸カルシウム塩、種々のタイプの乳糖、微結晶セルロース、圧縮できる糖、及び予備的に圧縮された澱粉が、この錠剤化法でしばしば用いられる。

活性成分、バインダー、及び場合により滑剤の量は、望まれる薬効のみでなく、成分の相容性、用いられる錠剤化法、及び硬さ、もろさ、崩壊性、溶解、及び/又は錠剤製品の安定性に依存するであろう。最終的錠剤製品で望まれる最低及び好ましい特性が与えられれば、成分の重量比の許容限界は、当業者が容易に決めうる。

錠剤製品のタイプ及び意図される用途及び用いられるバインダーのタイプに依存して、要求される崩壊剤の量は広い範囲で変りうる。本発明の新規な崩壊剤は、標準的澱粉より効果的であるので、かなり少い量で、典型的には錠剤化混合物の全重量に対して10重量%以下で用いられるであろう。

滑剤のような錠剤化助剤が通常用いられる。接着防止剤、グライダント、香料、着色剤、及び特定の錠剤を作るために慣用されているようなものも用いられることができる。それらは適当な有効量で本発明の圧縮された錠剤中に入れられる。

下記の実施例において、部は総て重量部であり、温度は総て摂氏温度であり、D.Bは乾燥基準を示す。

下記の手順は、本発明の崩壊剤として有用な変性澱粉を特徴づけるため及び崩壊剤としてこれら澱粉を含む圧縮された錠剤を作り評価するために

用いられる。

A 膨潤テスト

全部で1.0 gの澱粉を、低速にセットされたWaring Blender中で2分間、99.0 mlの蒸留水と

5 混合し、次に100 mlの目盛りつき遠心分離管に注ぎ、そして2000 rpmで20分間遠心分離する。膨潤値（ミリリットル単位）は、沈澱した水和澱粉の体積である。澱粉がより架橋されればされるほど、膨潤値はより小さくなり、従つて水中での粘度はより小さくなる。

B 酸プラベンダー手順

水及び冰酢酸をSunbeam Mixmasterの容器に入れ、#1の速度で澱粉粉末を2分間かけて容器にふりかける。用いられる水の量は、41.4 g（無水基準）の澱粉粉末及び4.6 gの冰酢酸を含む分散物460 gを与えるのに十分でなければならない。

15 次に分散物を700 cm⁻³ g感度のカートリッジを取りつけたプラベンダー/ビスコ/アミログラフ（Brabender/Visco/Amylograph）、モデルV. A., V. A1, V. A1b(C. W. Brabender Instruments社、Hackensack, ニュージャージー州、製作。75 rpmで操作されるよう設計されている。)のカップに入れる。分散物を室温から95°Cまで急速に加熱そして粘度ピークに達するまで

20 95°Cに保つ。温度保持は、ピークに達した後さらに10分間続けられる。プラベンダー単位（B.U.）での粘度の読みを、粘度ピーク時及びそれから10分後に記録する。ピーク粘度と最後の粘度の差が、酸粘度低下である。しかしもし1時間以内に粘度ピークに達しないならば、その澱粉は粘度低下がゼロであると考えられ、従つて400 B.U.以下の要求される範囲内に該当する。

この粘度低下は、錠剤における変性澱粉崩壊剤の性能に関連し、これが通常、十分に架橋され予備糊化された澱粉と不十分に架橋され予備糊化された澱粉を区別するために用いられる。高度に架橋された澱粉は、冷水中で低い膨潤を示し、そして小さな又はゼロの酸粘度低下を示し、従つて優れた崩壊時間を示す。未変性の又は軽く架橋され

35 た澱粉は冷水中でより大きな膨潤及び大きな酸粘度低下を示し、従つて劣る崩壊時間を示す。

錠剤崩壊剤として適した変性澱粉と不適当な澱粉は、標準的な（すなわち酸を用いない）プラベンダー手順では満足に区別され得ない。

C 膨潤と酸粘度低下の間の関係

下記の表は、架橋され予備糊化された種々の澱粉について、上述の手順で測定した膨潤値及び酸粘度低下の間の関係を示し、また架橋されず予備糊化された澱粉についての値との比較を示す。

澱粉	架橋剤	膨潤 (ml)	酸粘度 低下 (B.U.)
予備糊化したコーン澱粉	—	13	695
〃	0.25% STMP	10	350
〃	0.50% STMP	9	143
〃	0.75% STMP	8	40
〃	1.50% Epi	4	0
予備糊化したポテト澱粉	—	100	1790
〃	0.02% Epi	25	560
〃	0.06% Epi	17	150
〃	0.15% Epi	8	0
予備糊化したワキシイコーン澱粉	—	100	1460
〃	0.05% POCl ₃	25	1280
〃	0.10% POCl ₃	18	370
〃	0.40% POCl ₃	10	0
予備糊化したタビオカ澱粉	—	100	520
〃	0.025% POCl ₃	10	320
〃	0.100% POCl ₃	7	20

STMP: トリメタリン酸ナトリウム

Epi: エピクロルヒドリン

POCl₃: オキシ塩化リン

架橋されていない、予備糊化されたコーン澱粉は13mlの膨潤値（これは25mlの最大限界値より小さい。）を持つことが留意されるべきである；しかしそれは695B.U.の酸粘度低下を持ち、これは400B.U.以下という要求範囲より上である。従つて、適当な変性澱粉粉末は、要求される膨潤値と酸粘度低下の双方により特徴づけられなければならない。

D 錠剤と製造と評価

総ての錠剤は、3/8インチの標準凹面打ち抜き具を備えたStokes B-2、16連回転錠剤プレスを用いて作られる。錠剤重量は、適当な秤で測った錠剤の重さを平均して決められる。Delamar PT-1000水圧錠剤硬度計が、錠剤の強さを測定するために用いられ、10個の錠剤の読みを平均す

る。崩壊時間は、媒体として37±2°Cの水を用いてコーティングされていない錠剤のための方法〔701〕に従つて測定される（米国Pharmacopeia National Formulary, USPXX, NFXV, 958 5 ページ、1980参照）。崩壊剤として用いられる本発明の澱粉及び下記実施例で用いられる比較用の澱粉は総て同等の粒径を持つ。

実施例 1

本実施例は、崩壊剤として用いられる架橋され、予備糊化されたコーン澱粉粉末のいくつかの製造及び不溶解の直接圧縮錠剤化調製物における評価を示す。それはまた、架橋されたコーン澱粉、予備糊化されたコーン澱粉、非変性の天然コーン澱粉及びカルボキシメチルポテト澱粉崩壊剤（薬品工業で広く用いられている周知の錠剤崩壊剤）の性能との比較も行う。

澱粉崩壊剤 I-A～I-Cは、澱粉をオキシ塩化リンで架橋し、次に架橋した澱粉のスラリーをドラム乾燥により予備糊化することによって作られる。100部のコーン澱粉を150部の水に懸濁し、希水酸化ナトリウムで約11.5のpHに調節する。次に表示した量のオキシ塩化リンを加える。混合物を室温で1～2時間反応させ、希塩酸でpH5.5に中和し、そして沪過する。得られた架橋澱粉を洗い、乾燥する。この澱粉100部を150部の水に懸濁し、そしてもし必要なら希水酸化ナトリウム又は希塩酸でpHを5.5～6.5に調節する。次にこの澱粉スラリーを約150°C (302°F) のドラム表面温度でドラム乾燥する。得られた、架橋され予備糊化された澱粉のシートをRaymondハンマーミルで微細に粉末化する。この変性澱粉粉末は、冷水における低膨潤性及び上述した手順を用いての酸粘度低下の小ささを特徴とする。

以下で直接圧縮-I (D.C.-I) と云う不溶解調製物である錠剤化調製物は、94.5部のEmcompress(リン酸二カルシウム二水和物バインダーの商標: Edward Mendell社)、0.5部のステアリン酸マグネシウム（滑剤）及び5部の澱粉の混合物を乾式ブレンドし、そして乾式ブレンド物を上述の手順と装置を用いて錠剤へと直接に圧縮することにより作られる。この錠剤は、その硬度及び崩壊時間を評価される。結果を表Iに示す。

結果は、架橋され予備糊化された澱粉粉末が、

非変性の天然コーン澱粉及び予備糊化されたコーン澱粉よりも崩壊剤として優れていることを示す。後者は、予備糊化単独では糊粉に満足な崩壊性能が与えられないであろうことを確認するものである。結果はまた、比較的高度に架橋され、比較的低度に膨潤性の澱粉 (I-C) (これは変性澱粉のうち最低の粘度低下及び膨潤値を示す。) は、最良の崩壊時間を持つことを示す。加えて結果は、酸粘度低下と膨潤値の両方が、適当に変性*

表 I

崩壊剤	錠剤 (調製-直接圧縮-I)				
澱粉及び処理	酸粘度低下(B.U.)	膨潤(ml)	平均重量(mg)	平均硬度(kg/cm ²)	平均崩壊時間(秒)
予備糊化したコーン澱粉、架橋0.06%のPOCl ₃ (I-A)	338	10	506	8.3	35
予備糊化したコーン澱粉、架橋0.09%のPOCl ₃ (I-B)	175	9	508	9.0	31
予備糊化したコーン澱粉、架橋0.12%のPOCl ₃ (I-C)	30	8	506	8.1	26
予備糊化したコーン澱粉 (比較例)	695	13	505	8.4	86
非変性の天然澱粉 (比較例)	640	1.5	495	8.2	120-240
カルボキシメチルポテト澱粉 (比較例)	0	50	512	8.9	29
澱粉なし (対照)	-	-	500	8.5	崩壊せず

実施例 2

本実施例は、架橋剤として種々の量のトリメタリン酸ナトリウム及びエピクロルヒドリンを用いて作った、別の架橋され予備糊化されたコーン澱粉及びポテト澱粉粉末の製造を記述する。粉末は D.C.-I の調製物 (実施例 1 参照) と同じ含量で崩壊剤としての性能を評価される。

澱粉崩壊剤 II-A ~ II-D は、表示した量のトリメタリン酸ナトリウム (STMP) でコーン澱粉を架橋し、次に架橋した澱粉のスラリーを実施例 1 のドラム乾燥手順を用いて予備糊化し、そして同様に粉末化することにより作られる架橋は、反応時間が 6 ~ 8 時間である事を除いて実施例 1

*された澱粉を特徴づけるために用いられなければならないことを確認する。結果は、カルボキシメチルポテト澱粉と性能が同等である変性澱粉は僅かのみ膨潤し、一方、カルボキシメチルポテト澱粉 (これは粘度低下がゼロである。) は必ずと大きい程度に (50mL 対 8 ~ 10mL) に膨潤することを示す。カルボキシメチルポテト澱粉の迅速かつ高度の膨潤特性は、特に崩壊剤が錠剤形成前に水と接触する場合に望ましくないものである。

表 II

崩壊剤	錠剤 (調製-直接圧縮-I)				
澱粉及び処理	酸粘度低下(B.U.)	膨潤(ml)	平均重量(mg)	平均硬度(kg/cm ²)	平均崩壊時間
予備糊化したコーン澱粉、架橋0.250% STMP (II-A)	350	10	497	8.0	60秒
予備糊化したコーン澱粉、架橋0.500% STMP (II-B)	143	9	504	8.1	44 //

崩壊剤 澱粉及び処理	錠剤(調製-直接圧縮-I)				
	酸粘度低下(B.U.)	膨潤(ml)	平均重量(mg)	平均硬度(kg/cm ²)	平均崩壊時間
予備糊化したコーン澱粉、架橋0.625% STMP(II-C)	98	9	510	8.2	34 //
予備糊化したコーン澱粉、架橋0.750% STMP(II-D)	40	8	503	8.2	30 //
予備糊化したコーン澱粉(比較例)	695	13	505	8.4	86 //
予備糊化したポテト澱粉、架橋0.02% EPI(II-E)	560	25	531	8.4	>30分
予備糊化したポテト澱粉、架橋0.06% EPI(II-F)	150	17	535	8.3	62秒
予備糊化したポテト澱粉、架橋0.10% EPI(II-G)	40	10	537	8.2	27 //
予備糊化したポテト澱粉、架橋0.15% EPI(II-H)	0	8	534	8.2	21 //
予備糊化したポテト澱粉(比較例)	1790	100	530	8.6	崩壊せず

実施例 3

本実施例は、本発明の粉末化された、架橋されたラム乾燥されたコーン澱粉の崩壊性能を、架橋され乾燥されそして粉末化された、しかし予備糊化(つまりラム乾燥)されなかつた二つのコーン澱粉試料の性能と比較する。表Ⅲに示した結果によると、予備糊化せず架橋された澱粉は未変性の天然コーン澱粉と本質的に同じ性能であり、従つて、架橋され予備糊化された澱粉粉末に劣る。25

*澱粉は、酸粘度低下限界外まで粘度低下するが、0.12%のオキシ塩化リンで架橋された非予備糊化澱粉は、280B.U.の酸粘度低下であり、これは満足な性能のための必要な限界内にある。

しかし、この非予備糊化の、架橋された澱粉は、何ら意味ある程に膨潤せず、従つてその崩壊剤としての性能は劣る。

このことは、比較して非常に低い膨潤値(1.4 ml: これは約3 mlという必要な値より下である。)から判る。

表 III

崩壊剤 澱粉及び処理	錠剤(調製-直接圧縮-I)		
	酸粘度低下(B.U.)	膨潤(ml)	平均重量(mg)
予備糊化したコーン澱粉、架橋0.06% POCl ₃	338	10	506
予備糊化したコーン澱粉、架橋0.12% POCl ₃	30	8	506
0.06%のPOCl ₃ で架橋したコーン澱粉 (比較例)	520	1.4	513
0.12%のPOCl ₃ で架橋したコーン澱粉 (比較例)	280	1.4	508
非変性の天然コーン澱粉(比較例)	640	1.5	516

実施例 4

本実施例は、可溶性及び不溶性バインダーの混合物を含む直接圧縮調製物における、二つの異なる架橋され予備糊化されたコーン澱粉粉末の使用を示す。この澱粉の崩壊性能を、非変性天然コーン

40 澱粉、予備糊化コーン澱粉、カルボキシメチルポテト澱粉、及び Starch 1500(The Colorcon Corp.より市販されている、物理的に圧縮された澱粉バインダー崩壊剤の商標)の性能と比較する。

澱粉崩壊剤IV-Aは、架橋剤としてオキシ塩化リンを用いて実施例1のようにして作られた。澱粉崩壊剤IV-Bは、架橋剤としてトリメタリン酸ナトリウムを用いて実施例2のようにして作られた。

以下でD.C.-IIと云う錠剤化調製物は、47.5部のEmcompress、47.5部のEmdex(スプレー結晶化したマルトースーデキストロースの商標: Edward Mendell社)、1部のステアリン酸マグネシウム、及び4部の澱粉を含む乾燥混合物を用いる他は実施例1と同様にして作る。

錠剤が圧縮して作られ、前述のように評価される;

結果を表IVに示す。

結果によると、可溶性バインダーを含むこの直接圧縮調製物が崩壊するのにずっと長い時間を要するとしても、この架橋され予備糊化された澱粉粉末は、カルボキシメトキシポテト澱粉と同等であり、予備糊化された非架橋コーン澱粉より良*

表

IV

崩 壊 剤	錠剤(調製-直接圧縮-II)				
	酸粘度低下(B.U.)	膨潤(ml)	平均重量(mg)	平均硬度(kg/cm ²)	平均崩壊時間(分)
澱粉及び処理					
予備糊化されたコーン澱粉、架橋0.04% POCl ₃ (IV-A)	80	9	604	8.2	9.0
予備糊化されたコーン澱粉、架橋0.50 STMP (IV-B)	0	8	574	9.6	9.5
予備糊化されたコーン澱粉(比較例)	695	13	573	9.2	18.0
非変性天然コーン澱粉(比較例)	640	1.5	588	9.8	60.0
カルボキシメチルポテト澱粉(比較例)	0	50	602	8.5	9.5
Starch 1500(比較例)	140	6	582	9.6	28.0
澱粉なし(対照)	—	—	573	9.6	崩壊せず

実施例 5

本実施例は、普通のコーン澱粉以外の澱粉原料を用いて崩壊剤用の架橋され予備糊化された澱粉粉末を調製すること、及び不溶性バインダーを含む直接圧縮調製D.C.-Iと可溶性/不溶性バインダー混合物を含むD.C.-IIの二つのタイプにおける崩壊剤としての評価を示す。

架橋、予備糊化及び粉末化は、先述した方法で行われる。結果を表Vに示す(対比のために別の架橋され予備糊化された澱粉粉末を作り、評価し、これらを表に参照として含める)。

結果によると、他の澱粉原料は、架橋及び予備

*く、非変性の天然コーン澱粉よりずっと良い。架橋され予備糊化されたコーン澱粉粉末はまた、Starch 1500より著しく良い(Starch 1500は非変性天然コーン澱粉よりは良いけれど)。

5 Starch 1500は、140B.U.の酸粘度低下と6mlの膨潤値を持ち、これは二つとも、崩壊剤として満足な架橋され予備糊化された澱粉粉末に要求される限界内にある。

しかし、Starch 1500の水性分散物の顕微鏡検査は、性能の差を説明する。

この圧縮された澱粉は、非変性天然コーン澱粉の顆粒と殆ど似た複屈折顆粒を伴う複屈折及び非複屈折顆粒の混合物、ならびに複屈折及び非複屈折顆粒のいくらかの集塊物及びいくらかの破片から成る。本発明の架橋され予備糊化された澱粉粉末の水性分散物の顕微鏡検査は、それが本質的に複屈折顆粒を含まずそして均一かつ部分的に(不完全)に膨潤されていることを示す。

15 15 Starch 1500の水性分散物の顕微鏡検査は、それが本質的に複屈折顆粒を含まずそして均一かつ部分的に(不完全)に膨潤されていることを示す。

IV

糊化が約400B.U.の又は好ましくはより小さい要求される酸粘度低下と25ml以下好ましくは18ml以下の要求される膨潤値を持つ澱粉粉末を与えるならば、用いられることができること。

参照のコーン澱粉粉末と同じ粘度低下(すなわち0)を持ち、しかしいくらか高い膨潤値(10対8ml)を持つワキシイコーン澱粉粉末(V-D)40は、D.C.-I錠剤化調製物において同等の崩壊時間(28秒対27秒)を持つ。

最大許容レベル(400B.U.及び25ml)より大きい酸粘度低下と膨潤値を持つワキシイコーン澱粉粉末(V-A)は、崩壊するのにずっと長い時間

がかかり、崩壊剤として満足でない。好ましい低い酸粘度低下(70及び0B.U.)と低い膨潤値(10及び6ml)を持つ、タビオカ及びポテト澱粉に基*

*づく架橋され予備糊化された澱粉粉末は、D.C.一Ⅱ錠剤化調製物において参照のコーン澱粉粉末と同等の崩壊時間(10分と9分対9分)を持つ。

表 V

崩壊剤		錠剤(調製-直接圧縮-I)			
澱粉及び処理	酸粘度低下(B.U.)	膨潤(ml)	平均重量(mg)	平均硬度(kg/cm ²)	平均崩壊時間
予備糊化したワキシイコーン澱粉、架橋0.05%POCl ₃ (V-A)	1280	25	565	9.3	3分35秒
予備糊化したワキシイコーン澱粉、架橋0.10%POCl ₃ (V-B)	370	18	566	9.3	1分11秒
予備糊化したワキシイコーン澱粉、架橋0.20%POCl ₃ (V-C)	20	17	559	8.6	43秒
予備糊化したワキシイコーン澱粉、架橋0.40%POCl ₃ (V-D)	0	10	555	9.1	28秒
予備糊化したワキシイコーン澱粉(比較例)	1460	100	572	9.3	崩壊せず
錠剤(調製-直接圧縮-II)					
予備糊化したタビオカ澱粉、架橋0.025%POCl ₃ (V-E)	320	10	541	9.1	16分
予備糊化したタビオカ澱粉、架橋0.050%POCl ₃ (V-F)	110	9	560	9.8	13 //
予備糊化したタビオカ澱粉、架橋0.200%POCl ₃ (V-G)	0	6	555	9.8	10 //
予備糊化したタビオカ澱粉(比較例)	520	100	555	9.2	90 //
予備糊化したポテト澱粉、架橋0.025%POCl ₃ (V-H)	590	28	546	9.8	18分
予備糊化したポテト澱粉、架橋0.050%POCl ₃ (V-I)	350	15	545	9.7	14
予備糊化したポテト澱粉、架橋0.100%POCl ₃ (V-J)	70	10	551	9.9	9
予備糊化したポテト澱粉(比較例)	1790	100	545	9.8	225
錠剤(調製-直接圧縮-I)					
予備糊化したコーン澱粉、架橋0.50%STMP(参照)	0	8	565	8.2	27秒
錠剤(調製-直接圧縮-II)					
予備糊化したコーン澱粉、架橋0.50%STMP(参照)	0	8	574	9.6	9分
澱粉なし(対照)	—	—	573	9.6	崩壊せず

実施例 6

本実施例は、湿式顆粒化錠剤調製物における崩壊剤として、架橋され予備糊化されたコーン澱粉粉末を用いることを示す。

崩壊剤の性能は、それが顆粒内的に及び顆粒外的に加えられた二つの場合について、非変性の天然コーン澱粉及びカルボキシメチルポテト澱粉のそれと比較される。

錠剤化調製物は、希釀剤の混合物を乾式ブレン

ドし、乾いた粉末として又は水に溶解されて加えられるバインダーを入れ、粒子を湿らせ顆粒化するため(7~8重量% (乾燥粉末全重量に対して)の水と混合し、混合物を乾燥し、そしてそれを挽いて流れうる粉末(通常10~40メッシュの粒径)とすることにより作られる。この混合物は、31.50部の結晶性ラクトース、15.75部の硫酸カルシウム、31.50部のリン酸二カルシウム、及び15.75部の粉末化遮糖を含む。

表示した澱粉を全部で5部を、顆粒化の前及び後の両方で加える。滑剤つまりステアリン酸マグ*

*ネシウム0.50部を、錠剤化の直前に加える。結果を表VIに示す。

表 VI

澱粉及び処理	錠剤(調製-湿式顆粒化)					
	顆粒内の添加			顆粒外的添加		
	平均重量 (mg)	平均硬度 (kg/cm ²)	平均崩壊 時間(分)	平均重量 (mg)	平均硬度 (kg/cm ²)	平均崩壊 時間(分)
予備糊化したコーン澱粉、0.1%POCl ₃ による架橋	527	11.6	18	524	5.7	7
非変性天然コーン澱粉(比較例)	493	6.2	34	555	7.0	23
カルボキシメチルポテト澱粉(比較例)	542	11.1	23	548	5.9	11
澱粉なし(対照)	559	11.4	50	559	11.4	50

結果によると、架橋され予備糊化されたコーン澱粉粉末は、それがどのように添加されたかには無関係に、湿式顆粒化調製物において極めて有効であり、またそれは、非変性の天然コーン澱粉より及びカルボキシメチルポテト澱粉さえよりも著しく有効であることが判る。カルボキシメチルポテト澱粉は、錠剤に形作る前に調製物が顆粒化のために湿らせられた時に、過早に膨潤すると考えられる。

実施例 7

本実施例は、少い使用量での架橋され予備糊化されたコーン澱粉粉末の使用を例示し、その崩壊性能を、非変性天然コーン澱粉、カルボキシメチ*

*ルポテト澱粉及びStarch 1500のそれと比較する。

錠剤化調製物は、Emdexの代りにU.S.P.ラクトースを用いる他は実施例IVの調製物D.C. IIと同様である。結果を表VIIに示す(参照のために、5.0重量%の使用の際のデータを表に含める)。

結果によると、崩壊時間は、崩壊剤の量が減少すると遅れる。また、どの使用量においても、架橋され予備糊化されたコーン澱粉粉末は、非変性天然澱粉より著しく優れ、Starch 1500よりかなり有効であり、そしてカルボキシメチル・ポテト澱粉と一般に同等である。

表 VII

澱粉及び処理	錠剤(調製-B.C.-II)		
	平均崩壊時間		
	1.5%崩壊剤	3.0%崩壊剤	3.0%崩壊剤
予備糊化したコーン澱粉、架橋0.50% STMP	67秒	43秒	44秒
非変性天然コーン澱粉(比較例)	1時間以上	30分	139秒
Starch 1500(比較例)	173秒	73秒	53秒
カルボキシメチルポテト澱粉(比較例)	37秒	33秒	34秒
澱粉なし(対照)	崩壊せず	崩壊せず	崩壊せず

実施例 8

本実施例は、コーン澱粉の同時的な架橋と予備糊化を述べる。合計100部のコーン澱粉を、0.5部の溶解された塩化ナトリウムを含む150部の水に懸濁する；希水酸化ナトリウム溶液でpHを8に調節し、1部のトリメタリン酸ナトリウムを加え

る。

40 次に澱粉スラリーをドラム乾燥し、実施例1におけるように粉末化する。変性された澱粉粉末は、架橋と予備糊化の段階を別々に行って作つた粉末と同等の崩壊特性を持つ。

実施例 9

本実施例は、活性成分及び本発明の変性澱粉を含む錠剤の製造を述べ、そしてその崩壊性能を、予備糊化したコーン澱粉、非変性天然コーン澱粉、Starch 1500及びカルボキシメチルポテト澱粉を崩壊剤として含む同じ錠剤の崩壊性能と比較する。

活性成分としてカフェインを含む錠剤を、50.00部のカフェイン、0.33部のステアリン酸、0.33部ステアリン酸マグネシウム、4.00部の澱粉、及び45.34部のEmdexを乾式ブレンドすることにより作る。

活性成分としてアスピリンを含む錠剤は、75.00部のアスピリン (Monsanto Chemical社から市販されるU.S.P.40メッシュ結晶)、0.50部ステアリン酸マグネシウム、2.50部の澱粉、及び22部のEmcompressを乾式ブレンドして作られる。

乾式ブレンド物は、前述した錠剤化手順で直接

表

VII

崩壊剤 澱粉及び処理	錠剤 (カフェイン調製物-直接圧縮)		
	平均重量 (mg)	平均硬度 (kg/cm ²)	平均崩壊時間 (分)
予備糊化したコーン澱粉、架橋0.04% POCl ₃	458	15.0	7
予備糊化したコーン澱粉 (比較例)	482	15.7	14
非変性天然コーン澱粉 (比較例)	473	15.5	22
Starch 1500 (比較例)	476	15.5	16
カルボキシメチルポテト澱粉 (比較例)	461	15.8	7
澱粉なし (対照)	469	16.0	26

表

IX

崩壊剤 澱粉及び処理	錠剤 (アスピリン調製物-直接圧縮)		
	平均重量 (mg)	平均硬度 (kg/cm ²)	平均崩壊時間
予備糊化したコーン澱粉、架橋0.04% POCl ₃	651	7.1	2 分
予備糊化したコーン澱粉 (比較例)	662	7.8	8 分
非変性天然コーン澱粉 (比較例)	665	7.9	1.5時間
Starch 1500 (比較例)	663	7.8	13 分

に圧縮される。対照品は、崩壊剤を用いずに、100部にするのに要する追加量のバインダー (Emdex又はEmcompress) を用いて作られる。

錠剤は、その硬度と崩壊時間について評価され
5 結果を表VIIIと表IXに示す。

結果によると、架橋され予備糊化されたコーン澱粉粉末は、二つの調製物においてカルボキシメチルポテト澱粉と同等であり、Starch1500又は予備糊化された (非架橋の) コーン澱粉よりずつ
10 と良く、かつ非変性天然コーン澱粉 (これはアスピリン調製物においては1.5時間後でさえ崩壊しない) より極めて優れている。

以上をまとめると、本発明は、冷水中で低膨潤性であり、かつ変性澱粉粉末を用いて任意の錠剤
15 化法で作られた圧縮された錠剤の錠剤崩壊剤として有用である、自由に流れる変性澱粉粉末を与えるものである。

27

28

崩壊剤	錠剤(アスピリン調製物-直接圧縮)		
	平均重量 (mg)	平均硬度 (kg/cm ²)	平均崩壊時間
カルボキシメチルポリエチル澱粉 (比較例)	652	7.8	2 分
澱粉なし(対照)	695	7.9	1.5時間